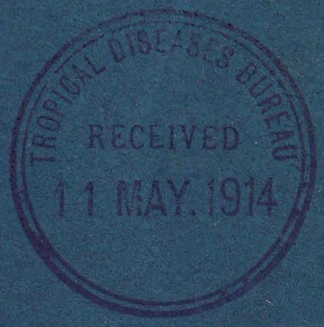
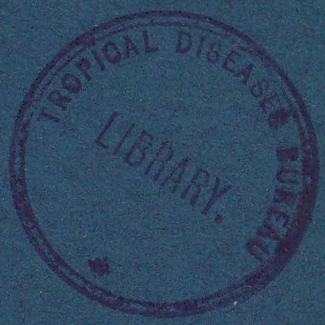
XVIIth International Congress of Medicine

London: 1913



Dermatology and Syphilography



Die Behandlung der Syphilis mit Salvarsan und verwandten Stoffen

VON

W.G.-R. Professor Dr. PAUL EHRLICH

Frankfurt a. M.

LONDON

HENRY FROWDE
OXFORD UNIVERSITY PRESS

HODDER & STOUGHTON
WARWICK SQUARE, E.C.

1914

WELLCOME INSTITUTE
LIBRARY
Coll. wellmOmec
Coll. pam
No. WC 160
1913
E33d

22500888769

[Monday Morning, August 11]

SECTION XIII

DERMATOLOGY AND SYPHILOGRAPHY

DISCUSSION No. 4

(Jointly with Section XX, Naval and Military Medicine, Discussion No. 6)

THE TREATMENT OF SYPHILIS WITH SALVARSAN AND ALLIED SUBSTANCES

(For Reports by Brevet Lt.-Col. T. W. Gibbard and Major L. W. Harrison, R.A.M.C., and Dr. Vennin, see Part I, pp. 145–191)

Referat von WGR. Professor Dr. PAUL EHRLICH, Frankfurt a.M.

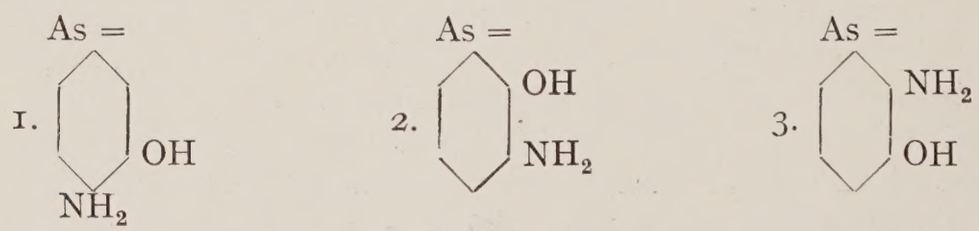
Die Behandlung der Syphilis mit Salvarsan und verwandten Stoffen

Meine Herren! Ich möchte zunächst dem verehrten Präsidenten, Sir Malcolm Morris, meinen besten Dank sagen für die freundlichen Worte der Begrüssung und auch Ihnen, meine Herren, für den Empfang, den Sie mir bereitet. Ich bin der Aufforderung, vor Ihnen ein Referat über den gegenwärtigen Stand der Salvarsantherapie zu erstatten, gerne nachgekommen, möchte aber dabei nicht versäumen, meinem Bedauern Ausdruck zu geben, dass mein verehrter Freund Albert Neisser verhindert ist, persönlich hier zu sein und dass wir dadurch nicht in der Lage sind, seine vox viva zu hören; indessen hat er die Anschauungen, die er hier vortragen wollte, in einem Referat niedergelegt, mit dem ich in allen wesentlichen Punkten übereinstimme.

Bei der Kürze der Zeit möchte ich gleich in medias res gehen. Da möchte ich als ersten Punkt die *bakterienabtötende* Wirkung des *Salvarsans* und *Neosalvarsans* besprechen. Schon in meinem in der allgemeinen Sitzung gehaltenen Vortrag habe ich die Versuche von Castelli erwähnt. Diese betreffen die von Uhlenhuth, Finger u. a. bestrittene direkte *parasitizide* Wirkung des Salvarsans resp. Neosalvarsans. Wenn man Lösungen von Neosalvarsan, das wegen seiner neutralen Reaktion für diese Versuche besonders geeignet ist, im Verhältnis von 1 : 1 Hühnerserum zusetzt, in welchem Hühnerspirillen suspendiert sind, wenn man diese Mischung 15 Minuten lang bei 37° im Wasserbade hält, dann zentrifugiert und wiederholt mit Hühnerserum nachwäscht, so zeigt es sich, dass die Spirillen zwar noch gut beweglich sind; wenn man aber solche Mischungen Tieren — z. B. Vögeln — injiziert, so sind sie nicht

imstande eine Infektion auszulösen, d. h. die Spirillen sind infektionsuntüchtig geworden. Wir dürfen also aus dieser Tatsache den Schluss ziehen, dass das Arsenikale direkt von den Spirillen gebunden worden ist. Im Gegensatz dazu zeigt *Atoxyl* selbst in einer 10 fach stärkeren Konzentration als wie die Neosalvarsanlösungen nicht diese Eigenschaft. Ich will wohl zugestehen, dass man den Einwand erheben könnte, dass sich aus dem Salvarsan unter dem Einfluss des Organismus ein noch stärker bakterizides Produkt gebildet hätte, etwa so, dass durch oxydative Vorgänge aus der Arsenoverbindung das stärker wirkende Arsenoxyd entstanden wäre. Das wird aber an den Tatsachen nichts ändern, denn das primum movens ist und bleibt das den Parasiten vernichtende Salvarsan. Es liegt aber gar keine Notwendigkeit vor, einen solchen chemischen Vorgang anzunehmen, denn genau die gleichen Beobachtungen kann man bei basischen Farbstoffen, z. B. *Fuchsin*, machen und hier ist eine Steigerung der Aktion des in den Zellen gebundenen Agens durch chemische Aenderung ausgeschlossen. Es folgt daraus, *dass die chemische Verankerung des Salvarsans an die Spirochaeten das ausschlaggebende und abtötende Moment ist.*

Wie Ihnen bekannt sein dürfte, habe ich in meinen Arbeiten über die Chemotherapie der Spirillosen hervorgehoben, dass ausser der As-Gruppe die in *Parastellung* befindliche *Oxygruppe* von wichtiger Bedeutung ist, die durch eine orthoständige *Amidogruppe* noch verstärkt wird. Um dies zu bestätigen, war es notwendig, noch die drei Isomeren, die den Orthoamidophenolrest enthalten, herzustellen, die die Oxygruppe in anderen Positionen enthalten. Herr Dr. Benda hat auf sehr kompliziertem Wege die Substanzen No. 1 und 2 hergestellt, die *Höchster Farbwerke* die letzte dritte. Aber all diese drei Derivate stehen an Wirksamkeit dem Salvarsan erheblich nach, so dass der Vorzug und die Wichtigkeit der in Parastellung befindlichen Hydroxylgruppe erwiesen wird.



Als *zweiten* Punkt möchte ich die Toxizität des Salvarsans besprechen und hier kommen für mich in erster Linie die *Tierversuche* in Betracht. Im Gegensatz zu anderen üblichen pharmazeutischen Präparaten sind bei der Anstellung von Tierversuchen mit *Salvarsan* besondere Vorsichtsmassregeln notwendig, um zu sicheren und einwandfreien Resultaten zu gelangen :

1. Salvarsan kann nur ausgewertet werden bei seiner Lösung im *alkalischen* Medium. Bei *saurer* Lösung fallen die Eiweissstoffe des Blutes aus und diese Fällung ist umso stärker, je höher die Konzentration der Lösung ist und je schneller die Injektion resp. Infusion erfolgt.

Wenn man also Toxizitätsbestimmungen machen will, so muss man von der Verwendung saurer Lösungen Abstand nehmen, besonders dann, wenn man häufiger Injektionen machen will. Die Unterschiede treten klar zu Tage bei der Gegenüberstellung einiger Versuche :

So erhielt ei Kaninchen im Gewicht von 2300 gr innerhalb eines Zeitraumes von 139 Tagen im ganzen 64 Injektionen mit einer Gesamtdosis von ca. 6,8 gr ; am Ende des Versuches betrug das Gewicht 3000 gr. Auf den Menschen berechnet, würde die Gesamtdosis einer Menge von ca. 184 gr Salvarsan entsprechen. Verwendet man dagegen *saure* Lösungen, so gehen die Tiere meist schon nach der 2.–4. Injektion zu Grunde.

2. Bei der Auswertung der Toxizität ist es ferner von grösster Wichtigkeit, zur Herstellung der Salvarsanlösung nur *bakterienfreies* Wasser zu verwenden, denn, wie die Arbeiten von Wechselmann, Hort and Penfold, McIntosh and Fildes, P. Th. Müller, und die Versuche von Kohl-Yakimoff gezeigt haben, wirkt die Anwesenheit von Bakterien toxizitätserhöhend auf die Salvarsanlösungen. Wenn Marschalko und Veszprzemie mit bakterienhaltigem Wasser eine nur unbedeutende Giftverstärkung gesehen haben, so ist hervorzuheben, dass ja die Wasserflora ausserordentlich variabel ist, und dass der Eintritt oder das Ausbleiben einer Giftverstärkung davon abhängig ist, ob die toxizitätserhöhende Spezies zufällig in dem verwandten Wasser vorhanden ist oder nicht. Die klinische Erfahrung hat gezeigt, dass das Vorkommen erheblich auxotoxer Bakterien glücklicherweise eine verhältnismässig seltene Erscheinung ist. *Immerhin muss mit der Möglichkeit ihres Vorhandenseins gerechnet werden* und die akuten Vergiftungserscheinungen, die in Gruppen aufgetreten sind, d. h. die sich bei einer Reihe von Patienten gezeigt haben, die am gleichen Tage und mit der gleichen Lösung injiziert worden sind, beweisen aufs deutlichste das ätiologische Moment, dass in der auxotoxen Wirkung weniger Bakterienspezies liegt. Fälle dieser Art wurden von Hausmann u. Tula, Favento, Milian, Galewsky, und von Marschalko selbst beobachtet und erst der Wechsel in der Bezugsquelle des Wassers brachte eine Aenderung, d. h. ein Verschwinden der toxischen Erscheinungen zuwege. Auch Neisser betont einen durchgreifenden Unterschied zwischen den Wasserarten.

3. Als weiterer Punkt bei der richtigen Bewertung der Toxizität des Salvarsans muss die richtige Herstellung der Lösung angesehen werden. Dazu gehört eine *richtige Alkalisierung* und die Verwendung frisch sterilisierten Wassers, ausserdem die Vermeidung der Oxydationsmöglichkeit der Lösungen.

4. Als weiteres Moment, das in Betracht kommt, möchte ich die Haltung und Wartung der zum Experiment benutzten Tiere ansehen. Als wir im Anfang mit multiplen Injektionen behandelten, hatten wir schlechte Resultate, die, wie sich dann herausgestellt hat, durch eine Ueberfüllung des Stalles bedingt waren, welche die Tiere, sowohl in der Bewegung, als auch in der Nahrungsaufnahme hinderte, so dass die Tiere, schlecht ernährt, an Kachexie zu Grunde gingen. Als

dann späterhin diese Fehlerquellen ausgeschaltet waren, gelang es, Mäusen und Kaninchen im Verlaufe von 3–4 Monaten ganz kolossale Mengen von Salvarsan resp. Neosalvarsan zuzuführen. So betrug bei einem derartig behandelten Tier die zur Anwendung gelangte Gesamtdosis 2,66 gr pro kg, welche durch 66 Injektionen einverleibt wurde. Die Einzeldosis, die bei Kaninchen injiziert worden war, betrug zuletzt 0,05 gr pro kg. Auf den Menschen bezogen, würde sich diese Einzeldosis auf 3,0 gr stellen. Ich liess nun die Organe der mit Abschluss der Versuche getöteten Tiere von unbeteiligter Seite untersuchen. Dabei zeigte sich durch die von Herrn Dr. Doinikow im Institut von Herrn Prof. Edinger vorgenommenen Untersuchungen, dass *niemals Veränderungen am Nervensystem vorhanden waren, obwohl dasselbe nach allen Richtungen und mit allen Methoden untersucht worden ist.*

Zu der Untersuchung wurden sowohl am Centralorgane, wie an zahlreichen peripheren Nerven alle heutigen guten Methoden verwandt: Für den Faserzerfall die Alzheimer'schen, schon feinste Zerstörungen nachweisenden Methoden und die Marchifärbung, die gröbere und feinere Zerfallprodukte schwärzt. Mit Fettfärbungen anderer Art wurde weiter nach etwaigen Zerfallprodukten gesucht, mit Alzheimer'schen Methoden die Glia und mit den Nissl'schen die Ganglienzellen untersucht.

Dabei wurden niemals Veränderungen am Nervensysteme gefunden.

Solche waren da bei einigen mit sehr hohen (toxischen) Dosen einmalig vergifteten Tieren und dann bei denjenigen Tieren aus der Versuchsreihe, die Infektionen erlitten hatten (Streptotrichosis cuniculi, Meningitis cerebrospinalis durch einen Diplococcus, eiternde Bisswunde). Die Methodik, welche angewendet war, hätte also vollkommen ausgereicht, etwa vorhandene Schädigungen aufzudecken.

Blutungen in der Gehirnsubstanz, wie sie bei der beim Menschen beobachteten Encephalitis haemorrhagica und auch von Marschalko und Veszprzemie bei seinen Kaninchenversuchen gefunden worden sind, wurden bei den Tieren unserer Versuchsreihe *niemals* konstatiert.

Die anderen Organe wurden von Herrn Dr. Graeff im Laboratorium von Herrn Prof. Aschoff untersucht und in ihnen pathologisch-anatomische nachweisbare Veränderungen *nicht* gefunden. Nur bei einem durch eine *einmalige* Dosis *letal* vergifteten Tiere fanden sich ausgedehnte Veränderungen in den Nieren, die überhaupt ein Charakteristicum für Schädigungen durch hohe Salvarsandosen zu sein scheinen.

Beim Neosalvarsan müssen die angegebenen Kautelen in noch höherem Masse berücksichtigt werden, und auf einen Mangel dieser Berücksichtigung ist es auch zurückzuführen, dass einzelne Autoren 0,07 gr Neosalvarsan beim Kaninchen als Dosis toxica angeben, während wir als Dosis toxica 0,3 gefunden haben.

Ich wende mich nun zur Frage, worin sich die Toxizität des Salvarsans äussert. Diese Frage ist abhängig von derjenigen, wie sich das Salvarsan im Organismus verhält. Im Vordergrund der Diskussion stand die neurotrope Wirkung des Salvarsans. Auf Grund der für einen Kenner ausser-

ordentlich feinen Reaktion mit *Dimethylamidobenzaldehyd* konnte ich schon früher feststellen, dass eine Affinität zum Zentralnervensystem nicht vorhanden ist. Wenn man ein Kaninchen, dem 0,11 gr Salvarsan pro kg injiziert worden sind, unmittelbar, resp. kurze Zeit nach der Injektion tötet und sein Centralnervensystem untersucht, so zeigt sich, *dass auch nicht die geringste Gelbfärbung vorhanden ist,* während gerade diese Färbung ein ausserordentlich feiner Indikator für das Vorhandensein von Salvarsan ist. Die Dosis von 0,11 gr pro kg Kaninchen würde einer solchen von 6–7,2 gr beim Menschen entsprechen. Diese Untersuchungen fanden ihre volle Bestätigung in den ausgezeichneten Versuchen und chemischen Untersuchungen von Ullmann, der seine Schlussfolgerungen dahin zusammenfasst, *dass das Gehirn bezw. die Nervensubstanz als solche selten und dann nur minimal quantitativ nicht bestimmbare Mengen enthält, die wesentlich kleiner sind als die nach Applikation anorganischer Arsenoverbindungen. Meist enthält das Gehirn aber kein Arsen.* Diese Tatsache spricht gegen die Neurotropie des Salvarsans. Dies gilt insbesondere für einmalige oder seltene Salvarsanapplikation und bei intakten Ausscheidungsorganen. Mit den von Ullmann konstatierten experimentellen Befunden, sowie neuen von Morel und Mouriquand, steht im Einklang eine klinische Beobachtung von McIntosh und Fildes, die bei einem nach Salvarsanbehandlung gestorbenen Kinde das Gehirn zum Unterschied von den anderen Organen frei von Arsen fanden und die aus diesen Befunden die Schlussfolgerung ziehen, dass nach dem Satz 'corpora non agunt nisi fixata' von einem ursächlichen Zusammenhang zwischen Nervenaffektion und Salvarsanwirkung nicht die Rede sein kann. In diesem Zusammenhang ist auch zu erwähnen, dass Degenerationserscheinungen der Sinnesnerven analog den unter Atoxyl beobachteten nicht zur Konstatierung gelangt sind. Beck hat durch Salvarsaninjektion bei Mäusen eine Affektion des *Acusticus nicht* hervorrufen können und auch klinisch sind *Acusticusschädigungen* durch Salvarsan nicht beobachtet worden. Der einzige von Finger berichtete Fall bezüglich des Opticus ist in seiner Beurteilung nicht eindeutig, da der Salvarsanbehandlung eine jahrelange Enesolbehandlung vorangegangen war. Dass speziell die Gehirnnerven durch die modernen Arsenikalien nicht geschädigt werden, geht deutlich aus der Tatsache hervor, dass im Anfang der Neosalvarsanerprobung durch maximale und gehäufte Dosen, die man infolge der guten Toleranz des Mittels angewandt hatte, zu einer Zeit, wo die grosse Oxydationsfähigkeit des Präparates und die verschiedenen Arten des Wasserfehlers noch nicht voll und ganz erkannt war, tatsächlich Nervenstörungen beobachtet worden sind, indessen betrafen sie *niemals* die *Sinnesnerven,* sondern *periphere* Nerven, und die Schädigung entsprach vollkommen dem Typus der Arsenneuritiden.

Ich wende mich nun zu einem weiteren Punkt, das sind die Fieberbewegungen, die im Anschluss an Salvarsaninjektionen beobachtet worden sind.

Dass bei der Verwendung saurer Lösungen Fieber auftritt, erklärt

sich wohl zwanglos daraus, dass, wie oben erwähnt, embolische Vorgänge sich abspielen, die z. B. vorzugsweise in den Lungen auftreten können. Auf die Gefährlichkeit der sauren Injektionen habe ich schon oben hingewiesen, und leider sind auch zwei Todesfälle zu beklagen, die auf die Verwendung saurer Lösungen zurückzuführen sind. Luithlen und Mucha glauben die zur Resorption gelangenden Gewebselemente als Ursache des Fiebers ansehen zu müssen, und sie sprechen von einem ‘ Zellzerfallsfieber ’, wobei sie die Tatsache heranziehen, dass auch bei nichtsyphilitischen Prozessen (Mycosis fungoides, Psoriasis, Lichen ruber) auf Salvarsaninjektionen Fiebererscheinungen auftreten. Wenn auch die Möglichkeit eines Gewebszerfallsfiebers nicht abzuweisen ist, so ist solches doch nicht wahrscheinlich, und verweise ich hier auf die klaren Ausführungen von Albert Neisser. Denn es ist zunächst nicht nachgewiesen, dass das Fieber bei den ebenerwähnten *nichtsyphilitischen* Erkrankungen nicht doch auf einen Zerfall bis jetzt unbekannter pathogener Organismen zurückzuführen ist. Dagegen ist es ja eine bekannte Erfahrung, dass bei allen Infektionskrankheiten die Anwesenheit und der Untergang der Infektionserreger Fieber auszulösen imstande ist, und dass speziell die Fieberbewegung parallel geht mit dem letzteren, dass also der Uebertritt aufgelöster Bakterienprodukte in kausalem Zusammenhange steht mit Temperaturerhöhungen. Wir dürfen deshalb auch den gleichen Rückschluss ziehen, für diejenigen Fälle von Fieber bei Syphilitikern, bei denen durch die Salvarsaninjektion grosse Mengen von Spirochaeten abgetötet werden. Dies wird insbesondere zu beobachten sein bei unbehandelten Fällen, oder bei solchen, bei denen der Organismus mit Spirochaeten überschwemmt ist. Die Bedeutung des Endotoxinfiebers hat Neisser zuerst ausgesprochen und sie neuerdings wiederholt.

Was nun die *Neurorezidive* anlangt, die so viel Kontraversen hervorgerufen haben, so kann ich konstatieren, dass die weitaus überwiegende Mehrzahl der Autoren auf dem Standpunkt steht, den ich von Anfang an betont habe und der durch die ausgezeichneten Arbeiten von Benario gestützt wurde, dass die Neurorezidive syphilitischer Natur sind. Selbst Finger, der ursprünglich eine rein toxische Wirkung des Salvarsans bei der Genese der Neurorezidive angenommen hat, hat seinen Standpunkt geändert, wie aus seiner Publikation hervorgeht, in welcher er sagt : ‘ dass es sich bei den Neurorezidiven tatsächlich für die Mehrzahl der Fälle um Lues cerebri handelt, ist zweifellos und auch durch den Erfolg der Therapie erwiesen.’ Dass die Begünstigung des Entstehens der Neurorezidive geknüpft ist an eine unzureichende Behandlung, ist wohl sichergestellt. Es handelt sich da meist um eine ‘ *Fastheilung* ’ durch eine ungenügende Salvarsanbehandlung, bei welcher die *leicht* zugänglichen Spirochaetenherde vernichtet werden, nicht aber die *schwer* zugänglichen Meningenherde. Die Erkenntnis, dass eine energische und gründliche Behandlung besonders in dem für die Neurorezidive so gefährlichen frühen Sekundärstadium das Auftreten der Neurorezidive verhindert, hat zu dem Ergebnis geführt, dass mit der Durchführung

einer energischen Salvarsan-Behandlung die Zahl der Neurorezidive ständig abgenommen hat und bei einer grossen Anzahl der Autoren bis auf 0 zurückgegangen ist.

Was nun die Todesfälle anlangt, so darf ich vielleicht erst einige allgemeine Bemerkungen vorausschicken. Es sind eine Reihe von Zusammenstellungen publiziert worden, die letzten von Miskdjian, eine These der Pariser Fakultät unter dem Präsidium von Gaucher. Im ganzen umfasst die Arbeit 167 Fälle der gesamten Literatur.[1] Von diesen 164 waren zunächst 51 eliminiert worden, *bei denen der Tod mit Salvarsan nicht in Zusammenhang steht und dazu kommen noch weitere* 19 *Fälle, bei denen es sich um Individuen gehandelt hat, deren Organismus durch anderweitige Krankheiten ausserordentlich geschwächt war und die einer Kategorie angehören, für die ich schon früher Kontraindikationen angegeben habe, so dass* 94 *Fälle übrig bleiben, in denen das Salvarsan als Todesursache anzusehen ist.* Ich will nicht auf eine detaillierte Kritik der einzelnen Fälle eingehen, nicht die technischen Fehler, die übermässige Dosierung etc. berühren, sondern ich will der Einfachheit halber die Zahl 94 als bestehend betrachten. Nun ist natürlich diese Ziffer für sich allein angesehen eine hohe Zahl, indessen wenn man sie in Relation setzt zu der grossen Menge von Injektionen, deren Zahl sich genau nicht abschätzen lässt, die aber wohl auf 2 mindestens Millionen zu taxieren ist, so ergibt sich, dass re vera der Prozentsatz der Unfälle ein kleiner ist, insbesondere, wenn man bedenkt, dass bei Chloroform die Quote für eine Million 3–400 betragen würde. Es darf auch nicht vergessen werden, dass Todesfälle unter Quecksilberbehandlung als eine altbekannte Tatsache angesehen werden. Aber es fällt jetzt keinem Menschen ein, derartige Fälle zu publizieren, höchstens wenn sie ein wissenschaftliches Interesse darbieten. Re vera aber ist die Zahl der wirklichen Hg-Todesfälle eine viel grössere als die publizierten. So wurde mir berichtet, dass in Berlin im Rudolf Virchow-Krankenhaus auf der einen dermatologischen Krankenabteilung 1911 zwei letale Fälle beobachtet worden sind, auf einer anderen Abteilung im Jahre 1913 3 Todesfälle. Neuerdings hat Wolffenstein (*Berl. klin. Wochenschrift,* 1913, No. 41) eine Reihe von Todesfällen zusammengestellt, die nach Quecksilbermedikation aufgetreten sind.

In allen meinen Publikationen habe ich betont, dass die grösste Gefahr, die das Salvarsan darbietet, in dem *entzündlichen Schwellungszustand des Centralnervensystems,* der als Hirnschwellung, von Miskdjian als ' forme nerveuse de l'intoxication ' bezeichnet wird, zu sehen ist. Bei Miskdjian fanden wir 39 derartige Fälle verzeichnet, die sich aber auf 37 reduzieren, da zwei Fälle doppelt gezählt sind. Unter diesen 37 sind 6 Fälle, die dem Primärstadium angehörten. Bei genauer kritischer Betrachtung aber findet man, dass sie in der überwiegenden Mehrzahl am Ende des Primärstadiums und dem Uebergang zum frühen

[1] Genau genommen sind es nur 164, da drei Fälle, die nur mit Initialen signiert sind, doppelt gezählt sind.

Sekundärstadium standen, in dem die Wassermann'sche Reaktion teils positiv, teils der Primäraffekt schon einige Wochen alt war. Die überwiegende Mehrzahl aber gehört dem *frühen Sekundärstadium* an. Was die Genese der Hirnschwellung anlangt, so glaube ich, dass es sich hier nicht um eine allgemeine Arsenintoxikation handelt, sondern um eine Folge *syphilitischer Veränderungen, die sich im Centralnervensystem etabliert haben.* Schon der Umstand, dass nach der übereinstimmenden allgemeinen Ansicht diese Schwellungserscheinungen bei anderen *nichtsyphilitischen* mit Salvarsan behandelten Krankheitsfällen *nicht* zur Beobachtung gelangt sind, macht diese Annahme plausibel. Eine Ausnahme aus der Reihe der nichtsyphilitischen Erkrankungen macht die Pellagra, sowie die menschlich Schlafekrankheit, bei der aber auch das Centralnervensystem in erster Linie affiziert ist.

Ausserdem ist zu erwähnen, dass gerade im floriden Stadium nach den Untersuchungen von Ravaut, Altmann und Dreyfus, Markus Leredde und viele andere das Centralnervensystem, speziell die Meningen ergriffen sind, ohne dass klinische Zeichen bestehen und diejenigen Fälle, die ad exitum kamen, wiesen vielfach deutliche Zeichen überstandener Meningitis älteren oder neueren Datums auf. Diese Befunde sprechen dafür, *dass die Hirnschwellung mit dem syphilitischen Prozesse als solchem in Zusammenhang steht.* Es liegt nun sehr nahe, diese Schwellungserscheinungen als Herxheimer'sche Reaktion zu betrachten und sie in Analogie zu bringen mit den Erscheinungen der Herxheimer'schen Reaktion bei Hautaffektionen, worauf zuerst Alt hingewiesen hatte. In der Tat wurden z. B. bei dem von Westphal beschriebenen Fall von Tabes eine bald nach der Injektion aufgetretene Meningitis beobachtet, die ad exitum geführt hat und die eben als Herxheimer'sche Reaktion sofort aufgeflackert war.

Im allgemeinen jedoch ist der Verlauf der Dinge ein anderer. 2–3 Tage nach der Injektion stellen sich klinische Erscheinungen der Hirnschwellung ein, die dann ad exitum führen und gerade dieses Intervall wird gegen die Auffassung, es handle sich um eine Herxheimer'sche Reaktion, die sich ja wegen ihres akuten Auftretens auszeichnet, mit herangezogen. Ich bin jedoch der Ansicht, dass *trotzdem analoge Vorgänge* vorhanden sind ; die Differenz besteht nur darin, dass das *Terrain,* auf dem sie sich abspielen, ein anderes ist. Reaktionserscheinungen nach Salvarsaninjektionen, wie sie von verschiedenen Seiten an den Sinnesnerven, besonders am Acusticus beobachtet worden sind, geben am besten Aufschluss. Es hat sich gezeigt, dass bei einigen Patienten meist im frühen Sekundärstadium nach der Salvarsaninjektion eine Affektion des Acusticus in der Weise sich eingestellt hat, dass eine Vertaubung eingetreten ist. In einem Teil der Fälle trat dies *wenige Stunden* nach der Injektion ein, wie dies von Urbantschitsch, Beck geschildert worden ist (*Wiener klin. Wochenschr.*, No. 48, 1910 ; *Medizinische Klinik,* No. 50, 1910). Es ist aber dies nicht ausnahmslos der Fall gewesen, sondern es sind auch Fälle beobachtet worden, in denen das Intervall zwischen Injektion und Manifestwerden der Erscheinungen 2–3–4–7 Tage betragen hat.

So beschrieb zu Beginn der Salvarsanära schon Beck aus der Klinik von Urbantschitsch einen Fall, in dem eine Acusticusaffektion 3 Tage nach einer Salvarsaninjektion aufgetreten war, Biehl (*Wiener klin. Wochenschrift*, No. 50, 1910), eine solche, die nach 4 Tagen manifest geworden war. Simchovisz (Inaugural-Dissertation, Berlin) hat eine solche bei einem Tabiker beschrieben, die 7 Tage nach der Injektion aufgetreten ist, und Mongrovius (*Dermatol. Wochenschr.*, No. 21, 1912) eine solche, die nach 10 Tagen post injectionem aufgetreten ist. Kren hat in einer neuerlichen Publikation, in welcher die Erfahrungen aus der Klinik von Prof. Riehl in Wien mitgeteilt werden, zusammenfassend berichtet, dass die Nervenerscheinungen 3–4–5–6 Tage nach der Salvarsanapplikation zur Beobachtung gelangt sind. Aber nicht allein am *Acusticus*, sondern auch an anderen Hirnnerven sind die gleichen Erscheinungen beobachtet worden. So berichtet Makroki (*Berl. klin. Wochenschr.*, 1911, No. 31) über eine Occulomotoriusaffektion, die zwei Tage nach der Injektion sich gezeigt hatte. Claude (*Lyon médicale*, No. 8, 1912) berichtet über eine solche des *Facialis*, 3 Tage nach der Injektion. Gemeinsam diesen Affektionen von Seiten der verschiedenen Nerven ist die Beobachtung, dass eine Heilung ohne Medikament in relativ kurzer Zeit eingetreten ist, so dass die Schlussfolgerung berechtigt ist, dass die Injektion, welche die Herxheimer'sche Reaktion in den Nerven ausgelöst hat, auch gleichzeitig die Heilung der Nervenherde verursacht hat.

Ich glaube, dass diese zeitlichen Differenzen in den durch die Salvarsaninjektion direkt bedingten Störungen der Sinnesnerven eine leichte Erklärung zulassen, die auch auf die Aetiologie der Hirnschwellungen ein Licht zu werfen scheinen. Dass es sich bei den Nervenaffektionen im wesentlichen um frühzeitige meningeale Prozesse handelt (ich verweise hier auf die Arbeiten von Benario) ist wohl als sicher anzunehmen.

Wenn sich die meningitischen Veränderungen in die Knochenkanäle hin ausbreiten, ist bei Salvarsanapplikation die Wahrscheinlichkeit einer akut einsetzenden Funktionsstörung gegeben, da die mit der Herxheimer'schen Reaktion verbundene Schwellung im Knochenkanal selbst einen Druck auf den Nerven ausüben muss. Wir sehen dann bei einer Acusticusaffektion Vertaubung eintreten zu einer Zeit, wo an der Haut die Exantheme, die flammende Herxheimer'sche Reaktion, auftreten.

Ist aber der meningeale Prozess nicht bis in die Knochenkanäle vorgedrungen, so wird natürlich auch unmittelbar nach der Injektion Hyperämie und Schwellung der betreffenden Partien auftreten. Aber bei den Volumenverhältnissen, die im Schädelraum herrschen, kann diese wohl an und für sich unbedeutende Raumveränderung leicht ausgeglichen werden und es besteht keine Notwendigkeit eines plötzlichen Eintritts der Erscheinungen.

Wenn nun trotzdem beobachtet wird, dass unter diesen Umständen 2, 3, 4 Tage später doch Nervenstörungen zu Tage treten, so deutet alles darauf hin, dass diese *Spätreaktion*, die an der Haut, soweit ich weiss, kaum beobachtet wird, mit der besonderen Empfindlichkeit des Central-

nervensystems in Zusammenhang gebracht werden kann. *Am einfachsten wird es sein, anzunehmen, dass die Spirochaetenendotoxine allmählich vom Centralnervensystem resorbiert werden. Es besteht so gewissermassen ein Inkubationsstadium, wie man es ja auch bei anderen Infektionen beobachten kann, innerhalb welchem die resorbierten Endotoxine sekundär die Schädigungen nach sich ziehen und zur manifesten Erscheinung bringen.*

Wenn wir diesen Gesichtspunkt akzeptieren, so erklären sich die Fälle von Hirnschwellung in sehr einfacher Weise, und wird insbesondere das gewöhnlich 2–3 Tage betragende Intervall, das zwischen der Salvarsaninjektion einerseits und dem Auftreten der Hirnerscheinungen besteht, ohne weiteres erklärlich.

Wie allgemein bekannt ist, sind es wesentlich zwei Typen, in denen diese so gefährlichen Erscheinungen auftreten: die erste betrifft die Fälle, bei denen sich an die *erste* Injektion diese allerschwerste Komplikation angeschlossen hat. In dieser Kategorie sind gewöhnlich technische Fehler oder ganz besonders schwere Erkrankungen des Centralnervensystems oder anderer Organe nachweisbar: ich erwähne hier den perniziösen Wasserfehler, Anwendung oxydierter und daher neurotroper Lösungen, unzweckmässiges Verhalten nach der Injektion (weite Reisen, Alkoholexzesse) und Verwendung zu grosser Anfangsdosen (0,6), Kontraindikationen, die ich ja schon immer hervorgehoben habe. In der *zweiten* Kategorie sind dagegen derartige gröbere technische Fehler gewöhnlich nicht nachweisbar; die erste Injektion wurde anscheinend gut vertragen, während 2–3 Tage nach der *zweiten* Injektion Hirnstörungen auftraten.

Zur Erklärung dieser letzteren Erscheinung werden wir annehmen müssen, dass die erste Injektion nach dem oben erwähnten Modus eine gewisse Alteration des zentralen Nervensystems hervorgerufen hat, die zunächst als solche keine oder wenigstens nicht erhebliche Erscheinungen zu machen brauchte, die aber bei der zweiten Injektion die Angriffsstelle für die perniziöse Wirkung abgibt. Es ist dies so, als ob man Oel ins Feuer giessen würde.[1]

Auf Grund von drei untersuchten Fällen ist auch A. Jakob genau zu demselben Standpunkt gekommen. Er sagt in seiner Arbeit in der *Zeitschrift für Neurologie und Psychiatrie*, Bd. xix, Heft 2, pp. 218–19 wörtlich:

Gerade nach den Liquorbefunden zu schliessen, die eindeutig für eine luetische Meningitis sprechen, muss der Wechselmann'sche Fall mit Rücksicht auf den ganzen klinischen Verlauf als ein Typus jener Beobachtungen angesehen werden, bei denen das Salvarsan einen bestehenden cerebralen Prozess provoziert und zu einer pathologischen Herxheimer-

[1] Erwähnen möchte ich, dass dagegen die Erscheinungen von Seiten des Nervensystems, die 8–10 Wochen nach der Injektion auftreten, nichts mit einer Salvarsanvergiftung zu tun haben, sondern dass sie den Ausdruck eines syphilitischen Prozesses darstellen, der ein Analogon bildet zu den Neurorezidiven, ebenfalls hervorgerufen durch unzureichende Salvarsanbehandlung und die hierin liegende Provokation.

schen Reaktion im Centralnervensystem Veranlassung gibt. Wie weit die schwere Nierenschädigung das Krankheitsbild verschlechtert, mag dahingestellt bleiben, als primär und ursächlich vermag ich sie in solchen Fällen nicht anzusehen.

Nicht die Niere steht im Vordergrund des klinischen Interesses, sondern die meningeale und cerebrale syphilitische Infektion.

So zeigen wohl die meisten der akuten Salvarsantodesfälle in ihrer pathogenetischen Beurteilung engste Verwandschaft mit den Neurorezidiven, mit denen sie gerade auch die Liquorreaktionen gemein haben. Darin liegt ja auch die Aehnlichkeit im anatomischen Bilde der drei oben mitgeteilten Fälle, dass sie uns an In- und Extensität ganz verschiedene syphilitische Prozesse zeigen, bei denen die Meningen und das Gehirn auf die Behandlung mit Salvarsan hin wesensverwandte reaktive und degenerative Erscheinungen darboten. Es fehlt nur noch der Nachweis der Spirochaeten in solchen Gehirnen. Mir ist es nicht geglückt, in den obigen Fällen Spirochaeten im Schnitte — auch unter Anwendung der neuen Noguchi'schen Methoden — aufzufinden. Vielleicht ist auch hier der experimentelle Weg aussichtsreicher; wenigstens ist es Nichols und Hough gelungen, bei einem typischen Salvarsanneurorezidiv durch Injektion von 3 ccm des mikroskopisch (auf Spirochaeten) kulturell (Noguchi) und serologisch (W.-R.) negativen, 840 Zellen enthaltenden Liquors in den Kaninchenhoden nach 50 Tagen Induration und nach weiteren 30 Tagen eine typische Orchitis mit einem virulenten Spirochaetenstamm zu erzeugen.

Aus alledem geht aber hervor, dass nicht das Salvarsan diese Todesfälle verschuldet, sondern die cerebralen syphilitischen Herde und ihre Reaktionen im Gewebe. Ihnen müssen wir während der ganzen Behandlung unsere klinische Aufmerksamkeit zuwenden, um die Wirkungsweise unserer therapeutischen Massnahmen einigermassen zu überblicken und vor so gefahrbringenden Zufällen noch zur rechten Zeit gemahnt zu werden.

Und ich glaube, mit dieser Erkenntnis ist auch die Möglichkeit, diese Zustände sehr zu beschränken, gegeben. Wir müssen im präroseolären Stadium des Schankers und insbesondere bei Syphilis recens II immer mit der Möglichkeit einer schon bestehenden Invasion des Centralnervensystems mit Spirochaeten rechnen, und wir müssen dementsprechend uns bemühen, in diesem gefährlichen Stadium nicht mit Hammerschlägen vorzugehen, sondern uns allmählich mit kleinen Dosen einzuschleichen.

Am zweckmässigsten ist es, der Salvarsankur eine solche mit Quecksilber vorauszuschicken, diese entweder durch *Ungt. Ciner* durch einige Hg. Salicyl- oder 1–2 Calomelinjektionen auszuführen und so der nachfolgenden Salvarsankur vorzuarbeiten. Es ist aber auch empfehlenswert, bei dieser dann erst mit kleinen Dosen tastend vorzugehen, eine Probeinjektion mit 0,1 Salvarsan resp. 0,15 Neosalvarsan zu machen, um dann eine zweite mit ebenfalls geringer Dosis folgen zu lassen und schliesslich zu den grösseren Dosen überzugehen. Auf diese Weise wird es möglich sein, die Herxheimer'schen Reaktionen und die durch sie bedingten Gefährdungen grösstenteils zu vermeiden.

OXFORD: HORACE HART
PRINTER TO THE UNIVERSITY